

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 q - 6/01
30 h - 2/36

(10)

Offenlegungsschrift 1 493 902

(11)

Aktenzeichen: P 14 93 902.7 (K 56105)

(21)

Anmeldetag: 13. Mai 1965

(22)

Offenlegungstag: 3. April 1969

(43)

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 13. Mai 1964

(33)

Land: Japan

(31)

Aktenzeichen: 39-26873

(54)

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von N-(N-Acylaminoacyl)aminoacetonitril

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Kyorin Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tokio

Vertreter: Endlich, Dipl.-Phys. F., Patentanwalt, 8034 Unterfaffenhofen

(72)

Als Erfinder benannt: Irikura, Tsutomi; Nishino, Keigo; Suzue, Seigo; Ushiyama, Keichi; Tokio; Shinoda, Hirotaka, Saitama (Japan)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 22. 4. 1968

DT 1 493 902

Kyorin S iyaku Kabushiki Kaisha, Tokio, Japan

Verfahren zur Herstellung von
N-(N-Acylamino-acyl)aminoacetonitril

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Synthesierung von Substanzen mit nachstehender allgemeiner Formel. Diese Substanzen sind physiologisch für die Leber brauchbar.

$$\text{R}-\text{CONH}-\text{Z}-\text{CONH} \cdot \text{CH}_2-\text{CN}$$

In dieser Formel ist Z die Grundstruktur von: $\begin{array}{c} \text{Z-COOH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$,

welche eine Aminosäure darstellt und R ist ein aromatisches Radikal wie Benzol- oder aliphatisches Radikal wie Alkyl mit gerader oder verzweigter Kette.

BAD ORIGINAL

909814/1165

Substanzen, wie sie durch diese allgemeinen Formeln g zeigt sind, sind bisher nicht als Medikament verwendet worden.

Es wurde gefunden, dass diese Reihe von Substanzen so starke Lebermedikamente sind, dass der Leberschaden, welcher durch leberschädigende Substanzen wie Tetrachlorkohlenstoff und Brombenzol usw. verursacht worden ist, durch diese Substanzen innerhalb eines normalen Bereiches gehalten werden kann.

Aminoacetonitril und Aminosäureaminoacetonitril besitzen indessen die sogenannten lathylogenen Wirksamkeiten, welche Denaturation des Knorpels junger Tiere verursachen.

Die Erfinder haben ausgedehnte Forschungen mit mannigfaltigen Typen von Substanzen mit der Anstrengung unternommen, von solchen Substanzen die leberschützende Wirksamkeit auszunutzen und die lathylogene Wirksamkeit zu schwächen durch Trennung dieser beiden Wirkungsarten, und schliesslich sind die Erfinder zu den Substanzen der vorliegenden Erfindung gekommen, womit sie die erwünschten Ziele erreicht haben.

Die lathylogene Wirksamkeit von Benzoyl-glycyl-aminouacetonitril, einem Beispiel der erfindungsgemässen Substanzen, sei vergleichsweise aufgeführt.

- 3 -

Bestimmung d r lathylogenen Wirksamkeit
(junge Ratten, zehntägige Verabreichung)

	Sterblichkeit	Körpergewicht Steigerung/Tag	Bestimmung des Lathylismus durch Röntgenstrahlen
Normale Ratte	0	5,3	-
Aminoacetonitril (200mg/Kg)	100	-1,4	+++
Glycyl- aminoacetonitril (200mg/Kg)	10	-0,2	++
Glycyl Amino- acetonitril (500mg/Kg)	100	-0,2	+++
Acetyl Glycyl Aminoacetonitril (200mg/Kg)	0	3,9	+
Benzoyl Glycyl Aminoacetonitril (200mg/Kg)	0	5,2	-

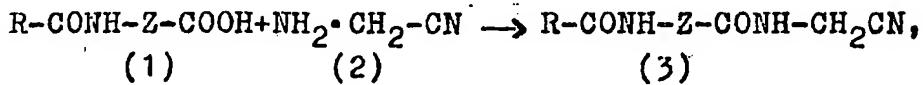
Wie aus obigem ersichtlich, zeigt die Acyl-aminosäure-aminoacetonitrilgruppe in einer Menge von 200mg/kg keinen Lathylismus.

Die Figuren 1-a und 1-b der anliegenden Zeichnung zeigen die leberschützende Wirksamkeit der erfindungsgemässen Substanzen.

Wie indessen in Figur 1 gezeigt, wurde gefunden, dass bei Verabreichung von 100mg/kg von Benzoyl-glycyl-aminoacetonitril an

eine Maus, welcher 100mg/kg Tetrachlorkohlenstoff verabreicht wurden, die Glutamin-oxal-transaminase im Serum sich auf der gleichen Ebene befindet wie im Serum des normalen Tieres und auch die Glutamin-pyruvin-transaminase wurde als innerhalb des normalen Bereichs liegend gefunden. Dies bedeutet, dass Benzoyl-glucyl-aminoacetonitril wirksam ist, den Leberschaden zu verhüten, welcher in anderer Weise durch Tetrachlorkohlenstoff verursacht wurde und dies kann auch durch das Gewebe unter einem Mikroskop bestätigt werden.

Die erfindungsgemässen Substanzen können in einer Weise synthetisiert werden, wie dies durch die folgende allgemeine Gleichung gezeigt ist:

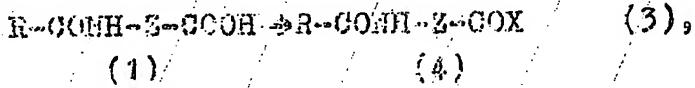


in welcher Z die Grundstruktur: $\begin{array}{c} \text{Z}-\text{COOH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$ ist, welche

eine Aminosäure darstellt, und R bedeutet das Radikal einer aromatischen Gruppe wie Benzol oder das Radikal einer aliphatischen Gruppe wie Alkylradikal mit gerader oder verzweigter Kette.

Namentlich N-Acyl-aminosäure (1) und Aminoacetonitril (2) werden zur Säureamidbindung (3) nach einer Methode synthetisiert,

welche in der Peptidsynthese angewendet wird. Normalerweise wird die Zielsubstanz erhalten, indem man Säurehalogenid, aktiven Ester oder Säureanhydrid von N-Acyl-aminosäure (1) der Wirkung von Aminoacetonitril (2) unterwirft. Das Säurehalogenid kann erhalten werden, indem man Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid usw. auf N-Acyl-aminosäure anwendet, der aktive Ester kann erhalten werden, indem man Di-Cyclohexyl-carbodiimid, Phosphoroxychlorid, Chloracetonitril, Dialkylchlorphosphit, Dihalogenphosphit, Tetraalkylpyrophosphit usw. gebraucht, und das Säureanhydrid kann erhalten werden, indem man Chlorkohlensäurealkyl, Phosgen usw. verwendet. Dies kann wie nachstehend formuliert werden:



wobei Z Salogen, Acid (H_3) oder aktiven Ester wie in -COX bedeutet, oder wie in -O-CO-R' gemischtes Säureanhydrid bedeutet oder -O-COOR' (R' ist Alkyl) bedeutet.

Die säureaktivierte Substanz (4) jedoch, wird während der Reaktion erzeugt und braucht nicht abgetrennt zu werden mit Ausnahme eines Teils an aktivem Ester.

Als R kann beispielsweise veranschaulicht werden Methyl, Äthyl, Propyl usw. mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen in der

BAD ORIGINAL

geraden Kette, Isopropyl, Isobutyl, sec.-Butyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen in der verzweigten Kette, und Benzol usw.

Die vorliegende Erfindung sei durch Beispiele eingehender beschrieben, wobei diese Beispiele lediglich der Veranschaulichung dienen.

Beispiel 1 N-(N-Acetyl-methionyl)aminoacetonitril.

4,8g N-Acetyl-methionin wird in 50cm³ Acetonitril mit Zusatz von 1,4g Aminoacetonitril und weiterem gleichzeitigem Zusatz von 5,6g Dicyclohexylcarbodiimid bei Raumtemperatur aufgelöst. Es wird zur Bewirkung der Reaktion, während dieser Wärme entwickelt wird, starkes Rühren angewandt, wobei die Lösung bisweilen durch Wasser gekühlt wird, um die Lösung unterhalb 50°C zu halten. Kristalle aus Dicyclohexylharnstoff fallen sofort aus. Nach Stehen über Nacht werden 0,5cm³ Essigsäure hinzugesetzt und eine Stunde danach wird Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Wenn das Filtrat bei verminderter Druck unterhalb 40°C konzentriert wird, so verbleibt ein viskoses und dichtes Öl. Mit Zusatz von 50cm³ Äthylalkohol kristallisiert das Öl. Diese Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Isopropylalkohol (Kohlebehandlung) umkristallisiert und gereinigt, wobei man weiße Nadeln, baumwollähnliche Kristalle erhält. Schmelzpunkt: 111 bis 112°C.

BAD ORIGINAL

Erhaltene Menge: 2,2g. Analys.: N berechnet 18,33; N gefunden 18,07.

Beispiel 2 N-(N-Acetyl- ϵ -aminocaproyl)aminoacetonitril

4,4g N-Acetyl- ϵ -aminocapronsäure werden in 50cm³ Acetonitril mit Zusatz von 1,4g Aminoacetonitril und 5,6g Dicyclohexylcarbodiimid aufgelöst. Nach Stehen über Nacht setzt man 0,5cm³ Essigsäure hinzu und die Kristalle werden entfernt. Das Filtrat wird unter verminderter Druck bei 40°C konzentriert und das rückständige Öl wird mit 50cm³ Äther gerührt, wobei das Öl sofort kristallisiert. Diese Kristalle werden aus Äthylacetat (Kohlebehandlung) umkristallisiert und man erhält 2,5g weißer Kristallplättchen.

Schmelzpunkt: 102 bis 104°C

Analyse: N berechnet: 19,89

N gefunden: 20,18

Beispiel 3 N-(N-Acetylglycyl)aminoacetonitril

0,1 Mol N-Acetylglycin und 0,1 Mol Aminoacetonitril werden mit 0,11 Mol Dicyclohexylcarbodiimid in 50cm³ Dimethylformamid in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 behandelt, um die Endsubstanz zu erzielen. Durch Umkristallisation aus Äthanol werden Kristallplättchen mit 62% Ausbeute erhalten.

Schmelzpunkt: 158 bis 159°C

Analyse: berechnet C:46,44; H: 5,85; N: 27,08

gefunden C:46,41; H: 5,84; N: 27,21

Beispiel 4 N-(N-Benzoyl-glycyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass Benzoylglycin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus Äthanol ergibt Kristallnadeln.

Schmelzpunkt: 186 bis 188°C

Analyse: berechnet C: 60,82; H: 5,10; N: 19,33

gefunden C: 60,56; H: 4,96; N: 19,53

Beispiel 5 N-(N-Acetylvalyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass Acetylvalin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus heissem Wasser ergibt weisse Kristallnadeln.

Schmelzpunkt: 187 bis 188°C

Infrarotanalyse: (cm⁻¹) ν_{NH} : 3380, 3020
 ν_{CO} : 1670, 1650
 δ_{NH} : 1530, 1550
 δ_{OH} : 1380
 $\delta_{(\text{CH}_3)_2\text{CH-}}$: 1160

Analyse: N berechnet 21,31

N gefunden 21,36

Beispiel 6 N-(N-Benzoylvalyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 erreicht mit der Ausnahme, dass Benzoylvalin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus Äthanol erzeugt weisse Kristallnadeln.

Schmelzpunkt: 225 bis 227°C

Analyse: berechnet C: 64,84; H: 6,61; N: 16,21

gefunden C: 64,78; H: 6,46; N: 16,44

Beispiel 7 N-(N-Caprylylvalyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird auf ähnlichem Wege wie in Beispiel 1 erzielt mit der Ausnahme, dass Caprylylvalin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus Äthanol-Wasser erzeugt weisse Kristallplättchen.

Schmelzpunkt: 148 bis 149°C

Infrarotanalyse: (cm⁻¹) ν_{NH} : 3380

ν_{CH} : 2910, 2990

$\nu_{\text{C=O}}$: 1650, 1680

δ_{NH} : 1540, 1550

Beispiel 8 N-(N-Caprylylglycyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird auf ähnlichem Wege wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass Caprylylglycin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus Äthanol

erzeugt weisse Kristallplättchen.

Schmelzpunkt: 146 bis 147°C

Infrarotanalyse: (cm^{-1}) ν_{NH} : 3360

ν_{CH} : 2880, 2950

$\nu_{\text{C=O}}$: 1650, 1660

δ_{NH} : 1550

Beispiel 9 N-(N-Benzoyl- α -alanyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird auf ähnlichem Wege wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass Benzoyl- α -alanin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus heißem Wasser (Kohlebehandlung) ergibt weisse Kristallnadeln.

Schmelzpunkt: 167 bis 168°C

Analyse: berechnet C: 62,32; H: 5,57; N: 18,17

gefunden C: 62,24; H: 5,47; N: 18,51

Beispiel 10 N-(N-Benzoylleucyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gewonnen mit der Ausnahme, dass Benzoylleucin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus Wasser-Alkohol führt zu weissen Kristallnadeln.

Schmelzpunkt: 158 bis 159°C

Analyse: berechnet C: 65,91; H: 7,01; N: 15,37

gefunden C: 66,38; H: 6,91; N: 15,49

Beispiel 11 N-(N-Acetylmethionyl)aminoacetonitril

Acetylmethioninchlorid wird aus 5g Acetylmethionin unter Verwendung von Phosphorpentachlorid bereitet. Die so erhaltenen, bei 0°C gekühlten Kristalle werden, fünffach aufgeteilt, zu einer Lösung aus 2,5g Aminoacetonitril-1/2-sulfat, 50cm³ Wasser, 5g Natriumbicarbonat unter starkem Rühren hinzugesetzt. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung filtriert und wenn man das Filtrat bei verminderter Druck unterhalb 40°C konzentriert, so bleiben Kristalle zurück. Diese Kristalle werden mit 80cm³ Äthanol heiß extrahiert, um ungelöste Substanzen zu entfernen. Dann wird das Äthanol unter verminderter Druck auf ein Volumen von 20cm³ konzentriert und über Nacht in einem Eisraum stehen gelassen, um Kristalle (1,4g) auszufällen, welche einen Schmelzpunkt zwischen 108 und 109°C besitzen. Aus Isopropylalkohol umkristallisiert, liegt der Schmelzpunkt zwischen 111 und 112°C. Dieser Schmelzpunkt zeigt keine Erniedrigung, wenn die Substanz mit der in Beispiel 1 erhaltenen gemischt wird.

Beispiel 12 N-(N-Acetyl- α -alanyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass Acetyl- α -alanin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation

aus Isopropylalkohol erzeugt weisse, feine Kristallnadeln.

Schmelzpunkt: 149 bis 150°C

Analyse: N berechnet 24,84

N gefunden 24,96

Beispiel 13 N-(N-Heptanoylglycyl)aminoacetonitril

Die Endsubstanz wird in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten mit der Ausnahme, dass Heptanoylglycin anstelle von Acetylmethionin verwendet wird. Die Umkristallisation aus Äthanol-Wasser erzeugt weisse Streifenkristalle.

Schmelzpunkt: 141 bis 141,5°C

Infrarotanalyse: (cm^{-1}) ν_{NH} : 3400

ν_{CO} : 1650, 1670

δ_{NH} : 1550, 1570

Beispiel 14 N-(N-Benzoylglycyl)aminoacetonitril

6g Benzoylglycin werden aus dem Chlorid der Hippursäure nach einer herkömmlichen Methode (durch Einwirkenlassen von Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid) hergestellt und dieses auf 0 bis 5°C abgekühlte Chlorid wird allmählich unter Rühren zu einer Lösung aus 1g Aminoacetonitril, 3cm³ Pyridin und 50cm³ Acetonitril hinzugesetzt. Nach 40 Minuten andauerndem Rühren wird weiteres Rühren bei Raumtemperatur für 1 Stunde forgesetzt. Dann wird das meiste Acetonitril unter verminderter Druck abdestilliert und wenn die zurück-

bleibend, teerige Substanz zu 0,1-n-Salzsäure hinzugesetzt ist, fallen Kristalle aus. Diese Kristalle werden durch Filtration gesammelt und zweimal aus Äthanol umkristallisiert, wobei man weisse Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt zwischen 186 und 188°C erhält. Beim Vermischen mit der in Beispiel 4 erhaltenen Substanz wird keine Schmelzpunktserniedrigung beobachtet.

In ähnlicher Weise können N-(N-Benzoyl- α -alanyl)aminoacetonitril, N-(N-Benzoylvalyl)aminoacetonitril, und N-(N-Benzoyl-leucyl)aminoacetonitril usw. erhalten werden.

Beispiel 15 N-(N-Acetyl- β -aminocaproyl)aminoacetonitril

zu
4,8g N-Acetyl- β -aminocapronsäure werden 48cm³ Thionylchlorid hinzugesetzt und die Reaktion bei 40°C bewirkt, bis kein gasförmiger Chlorwasserstoff mehr entweicht. Dann wird das überschüssige Thionylchlorid unter verminderter Druck vollständig entfernt und die rückständige ölige Substanz in 20cm³ Acetonitril aufgelöst. Diese Lösung wird in eine gemischte Flüssigkeit aus 1,5g Aminoacetonitril, 4cm³ Pyridin und 50cm³ Acetonitril bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C innerhalb von 15 Minuten unter starkem Rühren eingetropft. Nach 4-stündigem Rühren werden die Kristalle entfernt und das Filtrat bei verminderter Druck unterhalb 40°C konzentriert, wobei man eine ölige Substanz

erhält. Diese Substanz wird in Äthylacetat erhitzt und ungelöste, teerige Substanz durch Dekantieren entfernt, 0,3g Aktivkohle werden zu der Äthylacetatschicht hinzugesetzt, welche durch 3 Minuten andauerndes Erhitzen auf dem Wasserbad entfärbt und filtriert wird. Das Filtrat belässt man über Nacht in einem Eisraum und es werden 1,8g weisser Kristallplättchen erhalten. Der Schmelzpunkt beträgt 101 bis 104°C. Man beobachtet bei Vermischung mit der Substanz von Beispiel 2 keine Schmelzpunkterniedrigung.

In ähnlicher Weise mit der Ausnahme, dass Äthanol anstelle von Äthylacetat verwendet wird, erhält man N-(N-Acetyl-glycyl)aminoacetonitril, N-(N-Caprylyl-glycyl)aminoacetonitril usw.

In ähnlicher Weise werden N-(N-Caprylylvalyl)aminoacetonitril, N-(N-Heptanoyl-glycyl)aminoacetonitril usw. erhalten, indem man 50%iges Äthanol anstelle von Äthylacetat verwendet. Ferner wird N-(N-Acetylvalyl)aminoacetonitril erhalten, indem man Wasser anstelle von Äthylacetat verwendet.

Beispiel 16 N-(N-Caprylylglycyl)aminoacetonitril

2,0g Caprylylglycin und 1,0g Triäthylamin werden in 25cm³ Dimethylformamid aufgelöst, welches auf -5°C abgekühlt ist,

und 1,1g Äthylichlorcarbonat werden unter Röhren hinzugesetzt. Nach 10 Minuten werden 0,6g Aminoacetonitril, aufgelöst in 1cm³ Dimethylformamid, hinzugegeben und dann wird die Lösung allmählich auf 25°C erhitzt und über Nacht bei 25°C belassen. Dimethylformamid wird unter stark vermindertem Druck bei 25°C abdestilliert und zu dem so erhaltenen Rückstand werden 20cm³ Wasser hinzugesetzt, wodurch sich die ölige Substanz allmählich verfestigt. Dann wird diese Substanz durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, weiter mit 1%iger Natriumcarbonatlösung und wiederum mit Wasser gewaschen, und aus Äthanol umkristallisiert, wodurch 0,8g weißer Kristallplättchen erhalten werden. Schmelzpunkt 145 bis 147°C.

In ähnlicher Weise werden N-(N-Benzoylglycyl)aminoacetonitril, N-(N-Benzoylvalyl)aminoacetonitril, N-(N-Heptanoylglycyl)aminoacetonitril, N-(N-Caprylylvalyl)aminoacetonitril usw. erhalten.

Beispiel 17 N-(N-Acetylvalyl)aminoacetonitril

3,1g Acetylvalin werden zu 60cm³ Tetrahydrofuran, welches durch metallisches Natrium entwärtsert ist, hinzugesetzt, und es werden 1,2g Aminoacetonitril hinzugegeben. Die so erhaltene Lösung wird auf -15°C gekühlt und 1,86cm³ Phosphor-

oxychlorid werden zugesetzt, wobei man darauf achtet, dass die Temperatur unterhalb -15°C gehalten wird. Nach 10 Minuten setzt man zu der Lösung 5cm^3 Pyridin hinzu und die Lösung wird 30 Minuten bei -15°C gehalten. Man führt eine Stunde lang bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemperatur unter verminderem Druck abdestilliert, wobei man ein braunes Öl erhält. Wenn man das so erhaltene Öl dreimal mit 20cm^3 Wasser auslaugt, zur Entfernung von Wasser dekantiert und in gleicher Weise dreimal mit 20cm^3 2-n-Salzsäure behandelt und dann zweimal mit 5%iger Natumbicarbonatlösung und dann weiter mit Wasser, so wird das Öl halbfest. Dieses halbfeste Öl wird mit aktiver Kohle behandelt und aus heissem Wasser umkristallisiert, wodurch man 1,9g weißer Kristallnadeln erhält. Der Schmelzpunkt beträgt 186 bis 188°C . Das Ergebnis der Infrarotanalyse zeigt an, dass so erhaltene Substanz mit der in Beispiel 5 erhaltenen identisch ist.

Beispiel 18 N-(N-Acetyl- ϵ -aminocaproyl)aminoacetonitril
4,4g N-Acetyl- ϵ -aminocapronsäure werden zu 100cm^3 Tetrahydrofuran hinzugesetzt und dann werden 2,8g Triäthylamin hinzugegeben. 3,2g Diäthylchlorphosphit (Cl-P(O Et)_2) ($\text{bP}_{16} 42,5^{\circ}$) werden allmählich hinzugesetzt. Die ausgefällten Kristalle ($\text{Fp. } 253^{\circ}$) werden entfernt und 2,6g

Aminoacetonitril wird n zu dem Filtrat hinzugesetzt, welches man über Nacht stehen lässt. Die so ausgefällte Substanz wird abfiltriert und wenn das Filtrat unter verminderem Druck konzentriert wird, so erhält man eine sirupähnliche Substanz. Die sirupähnliche Substanz wird aus Äthylacetat umkristallisiert und man erhält 1,5g weisser Kristallplättchen. Der Schmelzpunkt beträgt 103 bis 104°C. Die Infrarotanalyse zeigt, dass die so erhaltenen Substanz mit der in Beispiel 2 erhaltenen identisch ist.

- Patentanspruch -

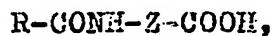
Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von N-(N-Acyl-aminoacyl)aminoacetonitril der allgemeinen Formel:



in welcher Z die Grundstruktur: $\begin{array}{c} Z\text{-COOH} \\ | \\ NH_2 \end{array}$ ist, welche

eine Aminosäure bedeutet, und wobei R ein aliphatisches oder aromatisches Radikal bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Acyl-aminoäure der allgemeinen Formel:



in welcher R und Z die obige Bedeutung haben, oder deren Derivate mit Aminoacetonitril zur Reaktion bringt.

BAD ORIGINAL

909814/1165

12q 6-01 14 93 902 O.T: 3.4.1969

Wert nicht geändert werden
1493902

Fig. 1a

Normalisierungseffekte von Benzoyl-Glycylamino-
acetonitril (GAAN) auf Transaminase im Serum
(100 mg/Kg, Rattengruppe)

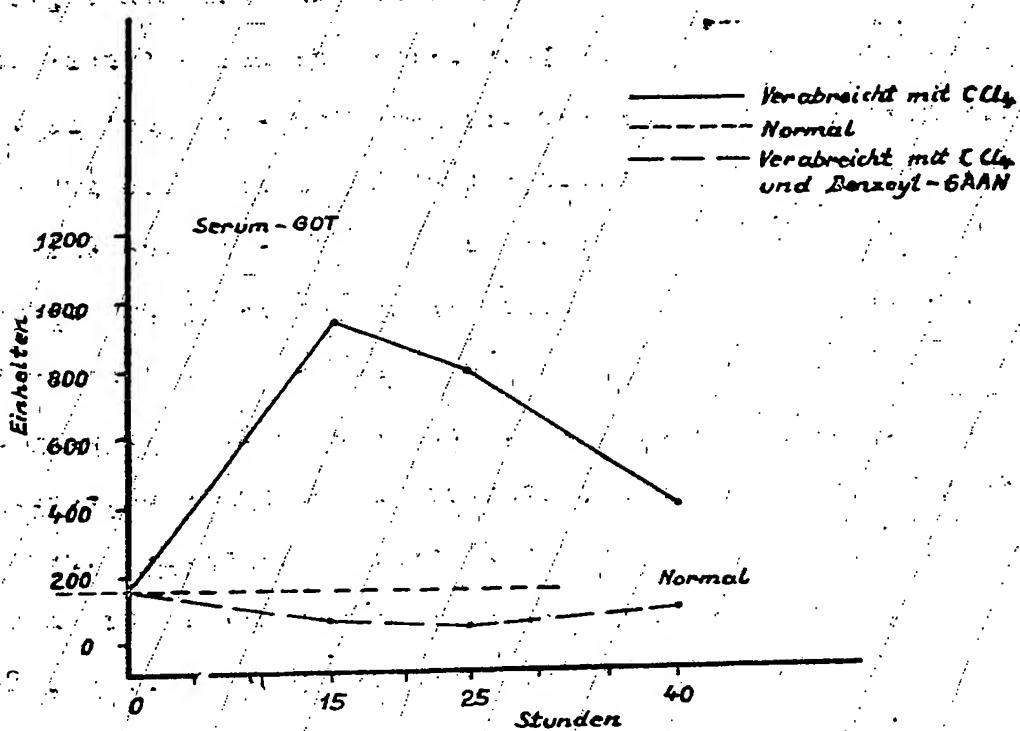
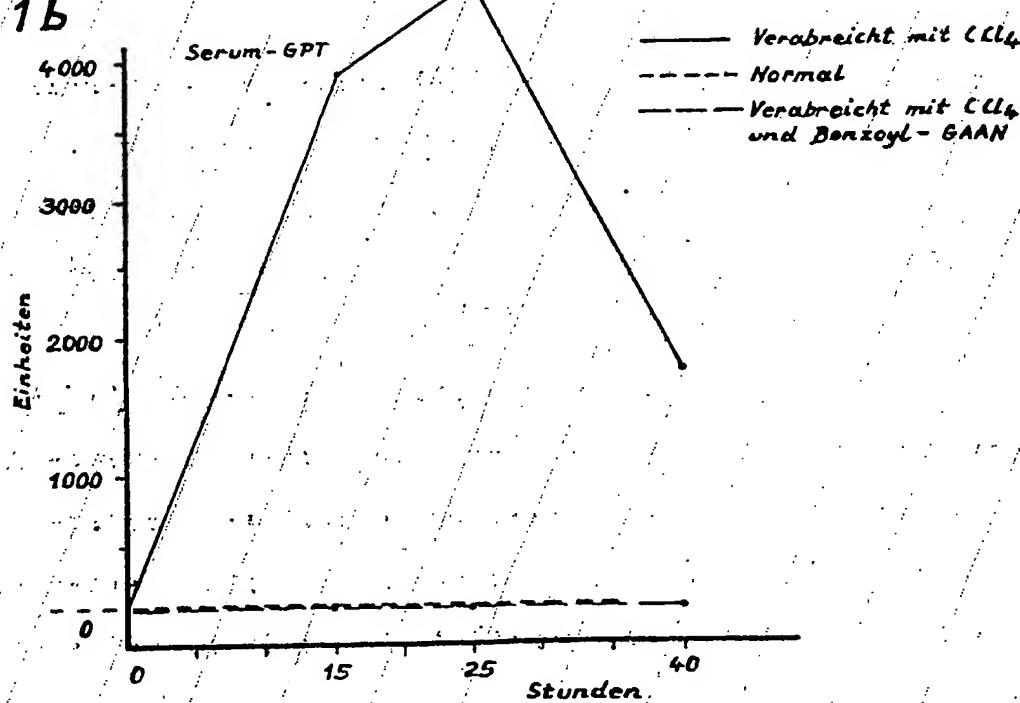


Fig. 1b



ORIGINAL INSPECTED

909814/1165